

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

А. Ф. Олейник^{1,2} ✉, В. Х. Фазылов^{1,2}, А. Т. Бешимов^{1,2}

¹ Кафедра инфекционных болезней, медико-профилактический факультет, Казанский государственный медицинский университет, Казань

² Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Казань

Применение антиретровирусной терапии (АРВТ) при ВИЧ-инфекции позволило перевести заболевание в разряд терапевтически контролируемых. Основная цель АРВТ — увеличение продолжительности жизни пациента и сохранение ее качества. Она достигается снижением вирусной нагрузки (числа копий РНК ВИЧ в плазме крови), что приводит к росту числа CD4⁺-Т-лимфоцитов. Но терапия может быть неэффективной. В работе изучена частота случаев иммунологической (ИН), вирусологической (ВН) и клинической неэффективности АРВТ. В исследование включили 341 взрослого ВИЧ-инфицированного пациента, получавшего АРВТ, начатую на стадиях 3–4 заболевания, с вирусологической эффективностью как минимум в течение первого года лечения. Участников исследования наблюдали на протяжении 1–3 лет. ИН АРВТ определяли как увеличение числа клеток CD4⁺ менее чем на 50 клеток/мкл в год на фоне полной супрессии ВИЧ, ВН АРВТ — как число копий РНК ВИЧ выше порога определения через 6 мес от начала лечения. Частота случаев ИН АРВТ составила 14,0–15,9 % для одного года лечения и 22 % для трех лет наблюдений. Отмечено, что для последующего адекватного восстановления содержания Т-лимфоцитов CD4⁺ необходимо увеличение их числа в первый год терапии более чем на 100 клеток/мкл. Вирусологически эффективной АРВТ была для 92,7 % пациентов. Большая часть (80 %) случаев ВН АРВТ была обусловлена низкой приверженностью пациентов к лечению. Клиническая эффективность АРВТ составила 91 % и в значительной степени определялась числом участников исследования с ИН АРВТ. Иммунологическая неэффективность АРВТ является фактором риска прогрессирования заболевания на фоне АРВТ и смерти при ВИЧ-инфекции. Риск клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции при ИН АРВТ выше в 6,232 раз (95 % ДИ 3,106–12,51).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, клиническая эффективность, вирусологическая эффективность, иммунологическая эффективность, неэффективность терапии

Благодарности: авторы благодарят Ниязу Галиуллина и Фираю Нагимову за возможность проведения исследования на базе Республиканского центра по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (Казань).

✉ **Для корреспонденции:** Олейник Альфия Фаридовна
пр-т Победы, д. 83, г. Казань, 420140; aalfons@yandex.ru

Статья получена: 31.01.2017 **Статья принята в печать:** 16.02.2017

CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND VIROLOGICAL INDICATORS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY EFFICIENCY

Oleynik AF^{1,2} ✉, Fazylov VH^{1,2}, Beshimov AT^{1,2}

¹ Department of Infectious Diseases, Medico-Prophylactic Faculty, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² Republic Center of AIDS and Infectious Diseases Prevention and Treatment, Kazan, Russia

Antiretroviral therapy (ART) for HIV-positive patients allowed labeling the disease a therapeutically controlled one. The main goal of ART is to prolong patient's life and preserve its quality. This is accomplished through viral load reduction (decrease of the number of HIV-RNA copies in blood plasma), which leads to the growing numbers of CD4⁺-T-lymphocytes. However, ART can be ineffective. In 2010–2014, we conducted an observational cohort retro/prospective study aimed at learning how often ART can be ineffective from immunological (II), virological (VI) and clinical points of view. The study was carried out at the premises of the Republic Center of AIDS and Infectious Diseases (Kazan, Russia). The study included 341 adult HIV-positive patients subjected to ART at 3rd and 4th stages of disease's development, with the treatment virologically efficient at least during the first year. The observation period was 1 to 3 years. ART was considered II (immunologically inefficient) when the number of CD4⁺ increased for less than 50 cells/mcl through the year with HIV completely suppressed. VI (virological inefficiency) of ART was registered if the number of HIV RNA copies was above the definition threshold after 6 months of treatment. ART was II in 14.0–15.9 % of cases after a year of treatment and in 22 % of cases after three years. It was noted that subsequent restoration of an adequate number of T-lymphocytes CD4⁺ required they overcame the threshold of 100 cells/mcl within the 1st year of treatment. Virologically, ART was effective for 92.7 % for patients. Most (80 %) cases of VI of ART were results of patients' lax attitude towards treatment. Clinically, ART helped 91 % of patients; this result largely depended on the number participants for whom ART was II. II of ART is a risk factor, the risk being progression of the disease with active ART in the background and death of the HIV-positive individual. II of ART makes the risk of clinical progression of HIV 6.232 times higher (95 % CI 3.106–12.51).

Keywords: HIV, antiretroviral therapy, clinical efficacy, virological efficacy, immunological efficacy, therapy failure

Acknowledgements: authors thank Niyaz Galiullin and Firaya Nagimova for the opportunity to conduct the study study at the Republic Center of AIDS and Infectious Diseases Prevention and Treatment (Kazan, Russia).

✉ **Correspondence should be addressed:** Alfya Oleynik
prospekt Pobedy, d. 83, Kazan, Russia, 420140; aalfons@yandex.ru

Received: 31.01.2017 **Accepted:** 16.02.2017

Основной целью антиретровирусной терапии (АРВТ) является увеличение продолжительности жизни пациента и сохранение ее качества. Клиническая неэффективность АРВТ заключается в развитии у пациента новой оппортунистической инфекции через 3–6 месяцев с начала терапии. Таким образом, оценить результативность АРВТ можно только в долгосрочных исследованиях.

Важные аспекты АРВТ, определяющие уровень выживаемости пациентов с ВИЧ-инфекцией, — вирусологический и иммунологический ответы на терапию. Вирусологическая задача — максимально снизить вирусную нагрузку в организме больного (предпочтительно до < 50 копий РНК вируса/мл) и удерживать ее на этом уровне как можно дольше, чтобы остановить прогрессирование заболевания и предотвратить формирование устойчивости вируса к препаратам. Вирусологическая неэффективность АРВТ увеличивает риск прогрессирования ВИЧ-инфекции в несколько раз [1, 2]. Об иммунологическом успехе АРВТ свидетельствует повышение содержания CD4⁺-Т-лимфоцитов в организме пациента на фоне лечения (увеличение числа клеток заметно выше при полной супрессии вируса). Иммунологическая неэффективность АРВТ (ИН АРВТ) наблюдается примерно у 15 % пациентов [3]: у них длительное время сохраняется иммунодефицит, несмотря на прием антиретровирусных препаратов, и это сопряжено с повышенным риском развития СПИД и не СПИД-индикаторных заболеваний [4].

Целью нашего исследования были оценка частоты случаев клинической, вирусологической и иммунологической неэффективности АРВТ и определение необходимых условий для достижения эффективности АРВТ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обсервационное когортное ретро/проспективное исследование было проведено в 2010–2014 гг. на базе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (Казань; далее — СПИД-центр). Исследование получило одобрение локального этического комитета (протокол заседания № 3 от 24.03.2015).

В работе использовали данные о взрослых пациентах с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция», находившихся на диспансерном наблюдении в СПИД-центре в 1999–

2014 гг. Критерии включения в исследование были следующими: 1) АРВТ в течение не менее чем одного года, уровень содержания РНК ВИЧ в плазме крови — ниже порога определения через 6 мес с начала АРВТ и как минимум в течение первого года лечения; 2) АРВТ была начата на стадиях 3–4 по клинической классификации ВИЧ-инфекции, утвержденной Приказом Минздравсоцразвития РФ № 166 от 17.03.2006. Критериями исключения являлись: 1) детский возраст; 2) продолжительность АРВТ менее одного года; 3) определяемый уровень содержания РНК ВИЧ в плазме крови через 6 мес с начала АРВТ; 4) ВИЧ-инфекция в стадиях инкубации, первичных проявлений и терминальной; 5) получение одновременно АРВТ и противовирусной терапии (ПВТ) вирусного гепатита. Критериями досрочного выбытия из исследования были: 1) прекращение АРВТ; 2) определяемая вирусная нагрузка (содержание РНК ВИЧ), развившаяся после ранее достигнутой супрессии ВИЧ в плазме крови (для определения иммунологической эффективности АРВТ); 3) старт ПВТ вирусного гепатита при АРВТ; 4) смерть пациента. Все пациенты дали письменное информированное согласие на обследование и проведение АРВТ.

Наблюдали 341 ВИЧ-инфицированного пациента, из них 204 — мужчины. Возраст участников исследования составил 35 (32; 40) лет (здесь и далее при характеристике выборки данные приведены в виде медианы и межквартильного размаха). В 59,2 % случаев имел место парентеральный путь заражения. Стаж наблюдения в СПИД-центре до начала лечения — 5 (2; 9) лет. Доли пациентов с ВИЧ-инфекцией различных стадий: стадия 3 — 34,6 %, 4А — 29,9 %, 4Б — 28,4 %, 4В — 7,1 %. Содержание Т-лимфоцитов CD4⁺ в периферической крови до начала АРВТ — 186 (120; 277) клеток/мкл, содержание РНК ВИЧ в плазме крови — 93000 (22750; 280625) копий/мл.

Всем пациентам назначали АРВТ в соответствии с Методическими рекомендациями Минздравсоцразвития РФ № 7125-РХ от 29.12.2006, за ходом терапии наблюдали в течение 1–3 лет. Схема АРВТ первой линии содержала два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ), а в качестве третьего компонента использовали нунуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ), либо ингибитор протеазы (ИП), либо ингибитор интегразы (ИИ) (рис. 1).

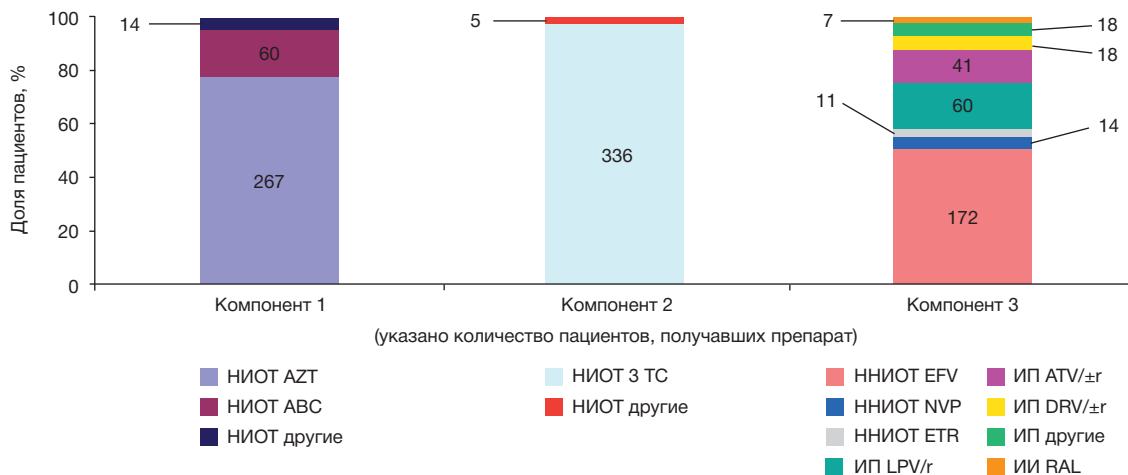


Рис. 1. Распределение пациентов по группам по типу назначенного препарата в рамках трехкомпонентной антиретровирусной терапии первой линии
 НИОТ — нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; ННИОТ — нунуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; ИП — ингибитор протеазы; ИИ — ингибитор интегразы; AZT — азидотимидин; ABC — абакавир; НИОТ другие — ставудин, диданозин, фосфазид; 3TC — ламивудин; EFV — эфавиренз; NVP — невирапин; ETR — этравирин; LPV/r — лопинавир, бустированный ритонавиром; ATV/±r — атазанавир, бустированный/не бустированный ритонавиром; DRV/±r — дарунавир, бустированный/не бустированный ритонавиром; ИП другие — фосампренавир, саквинавир, индинавир, неффинавир, ритонавир; RAL — ралтегравир.

Иммунологическую эффективность АРВТ оценивали по увеличению числа CD4⁺-Т-лимфоцитов. Пациенты были разделены на две группы: 1) с увеличением < 50 клеток/мкл за один год (отсутствие ответа на терапию); 2) с увеличением > 50 клеток/мкл за один год. Содержание CD4⁺-Т-лимфоцитов определяли как минимум дважды с разницей в измерениях в 3 мес для исключения случайной ошибки ввиду вариабельности абсолютных значений показателя.

Вирусологическую эффективность АРВТ оценивали не ранее чем на втором году терапии, т. к. неопределяемая вирусная нагрузка в течение первого года терапии являлась условием включения в исследование. Критерием вирусологической неэффективности являлось повышение уровня содержания РНК ВИЧ выше 400 копий/мл — до 2010 г. и выше 150 копий/мл — в последующие годы. Кратковременный подъем уровня содержания РНК ВИЧ, не превышавший 1000 копий/мл («всплеск», blip), не считали признаком неэффективности терапии.

Клиническую неэффективность АРВТ определяли как развитие новой оппортунистической инфекции через 3–6 мес с начала терапии. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы не считали признаком неэффективности терапии.

Содержание CD4⁺-Т-лимфоцитов и РНК ВИЧ определяли в следующих временных точках: перед началом АРВТ, через 6 и 12 мес после начала АРВТ, далее — ежегодно на протяжении всего периода лечения. Количественное определение РНК ВИЧ в плазме крови выполняли методом полимеразной цепной реакции в «реальном времени» при помощи тестов Cobas Amplicor HIV-1 Monitor v.1.5 (Hoffman-La Roche, Швейцария) и LCx HIV RNA Quantitative assay (Abbott Laboratories, США) на анализаторах COBAS TaqMan 48 (Hoffman-La Roche) и Abbott m2000rt (Abbott Molecular, США) с порогом чувствительности 400 копий/мл — до 2010 г. и 150 копий/мл — в последующие годы. Резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам определяли методом секвенирования при помощи теста ViroSeq HIV-1 Genotyping System (Applied Biosystems, США) на анализаторах Applied Biosystems 3100 и 3130 (Applied Biosystems). Количество CD4⁺-Т-лимфоцитов определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител (мкАТ). Фенотипирование лимфоцитов проводили методом прямой реакции иммунофлуоресценции с Multitest 6-color TBNK Reagent (Becton Dickinson, США), содержащий мкАТ CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16/56⁺, CD19⁺, с учетом реакции иммунофлуоресценции на проточном цитофлуориметре FACScanto II (Becton Dickinson).

Измерение эффекта воздействия фактора (иммунологической неэффективности АРВТ) на исход лечения (прогрессирование ВИЧ-инфекции, смерть) проводили за весь период терапии независимо от срока возникновения такого фактора.

Для статистической обработки результатов использовали методы описательной и сравнительной статистики и программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, США), Microsoft Excel 2003, OpenEpi 3.01 [5]. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Равенство дисперсий распределения признаков — с помощью F-теста. В случае наличия распределения, отличного от нормального, для представления данных использовали медиану и межквартильный размах: Me (Q1; Q3). При сравнении независимых выборок для определения достоверности различий между группами использовали критерий Манна–Уитни. При сравнении нескольких независимых групп использовали H-критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением групп при помощи критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Для сравнения частот исходов высчитывали относительный риск (relative risk, RR) и 95 % доверительные интервалы. Отклонение нулевой гипотезы происходило при пороговом уровне статистической значимости $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Иммунологическая неэффективность АРВТ

Число случаев иммунологической неэффективности АРВТ (ИН АРВТ) за трехлетний период составило 74 (22 %). Мы проанализировали сроки ее возникновения и динамику увеличения числа Т-лимфоцитов CD4⁺ в дальнейшем. В первый год АРВТ на терапию не ответили 48 пациентов из 341 (14 %), во второй — 41 из 261 (15,7 %), в третий — 31 из 195 (15,9 %). Данные о выбытии пациентов из исследования представлены в табл. 1.

Из 48 пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ в первый год лечения не ответили на терапию во второй год 24 (рис. 2), а ответили — 12 (оставшиеся 12 человек выбыли из исследования). Кроме того, во второй год в группу пациентов с иммунологической неэффективностью попали 17 участников исследования, у которых ранее происходило адекватное восстановление числа CD4⁺-Т-лимфоцитов. Из них 9 человек не ответили на терапию в третий год лечения. Таким образом, значительную часть пациентов с ИН АРВТ (66,7 %) во второй и третий

Таблица 1. Причины выбытия участников из исследования

Причина выбытия	Количество выбывших участников в разные сроки АРВТ, чел.							
	1-й год АРВТ		2-й год АРВТ		3-й год АРВТ		Всего за 3 года АРВТ	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Самовольное прерывание АРВТ	–	–	19	5,6	11	3,2	30	8,8
Вирусологическая неэффективность АРВТ	–	–	18	5,3	7	2,1	25	7,3
Начало ПВТ	–	–	16	4,7	8	2,3	24	7,0
Смерть	–	–	7	2,1	5	1,5	12	3,5
Выбытие в другой регион	–	–	6	1,8	2	0,6	8	2,3
Недостаточный период наблюдения	–	–	14	4,1	33	9,7	47	13,8
Всего	–	–	80	23,5	66	19,4	146	42,8

Примечание. АРВТ — антиретровирусная терапия, ПВТ — противовирусная терапия вирусного гепатита.

годы лечения составили пациенты с ИН, развившейся в первый год.

Увеличение числа CD4⁺-Т-лимфоцитов в первый год АРВТ составило: 1) 1 (-25; 22) клеток/мкл — в группе пациентов с ИН АРВТ и в первый, и во второй годы терапии; 2) 8 (-30; 17) клеток/мкл — в группе пациентов с ИН АРВТ в первый год и эффективным восстановлением числа CD4⁺-Т-лимфоцитов во второй год; 3) 102 (77; 156) клеток/мкл — в группе пациентов с ИН АРВТ только во второй год; 4) 165 (83; 263) клеток/мкл — в группе пациентов, ответивших на терапию и в первый, и во второй годы лечения ($N = 80,6$ при $p < 0,001$; $p_{12} = 0,988$; $p_{13} < 0,001$; $p_{14} < 0,001$; $p_{23} < 0,001$; $p_{24} < 0,001$; $p_{34} = 0,125$).

Из 195 пациентов, которых наблюдали в течение всего исследования, на протяжении всех трех лет неэффективность лечения наблюдали у 12 человек, т. е. 6 % («абсолютные неответчики»), а на том или ином этапе лечения — у 27, т. е. 13,8 % («относительные неответчики»).

Вирусологическая неэффективность АРВТ

Из табл. 1 видно, что за два года лечения вирусологическая неэффективность АРВТ (ВН АРВТ) наблюдалась у 25 (7,3 %) пациентов. Во второй год ВН АРВТ зарегистрировали у большего числа пациентов, чем в третий: у 18 пациентов (5,3 %) против 7 (2,0 %) соответственно. У 20 (80 %) пациентов из 25 она была связана с нарушением приема препаратов, и после проведения работы над формированием приверженности к лечению вирусная нагрузка вновь становилась неопределяемой, замены схемы терапии не требовалось. У 5 (20 %) пациентов потребовалось изучить фармакорезистентность ВИЧ для подбора оптимального режима АРВТ. Для одного пациента не удалось ее определить, т. к. содержание РНК ВИЧ составляло менее 1000 копий/мл. У 2 пациентов не обнаружили устойчивости вируса к препаратам, поэтому была продолжена работа по формированию приверженности к лечению. У оставшихся 2 пациентов обнаружили множественную резистентность ВИЧ к препаратам классов НИОТ и ННИОТ, что потребовало замены схемы лечения. Таким образом, ВН АРВТ, связанная с устойчивостью вируса к препаратам, была зарегистрирована у 2 (0,6 %) участников исследования.

У 34 пациентов анализ резистентности вируса к препаратам был проведен до начала АРВТ (табл. 2). У 3 пациентов была выявлена устойчивость сразу к двум классам препаратов (НИОТ/ННИОТ — 1, НИОТ/ИП — 2), у 2 — к одному (ННИОТ). Все пациенты с множественной резистентностью имели опыт неэффективного лечения (ВН) препаратами тех классов, к которым была выявлена устой-

чивость, в том числе перекрестная. Пациенты с резистентностью к препаратам одного класса не имели опыта АРВТ, но были заражены от партнера с ВН АРВТ. При этом перекрестная резистентность была констатирована у одного пациента.

Таким образом, существенный вклад в развитие ВН АРВТ вносит низкая приверженность пациента к лечению и фармакорезистентность вируса. Пациенты с опытом вирусологически неэффективного лечения чаще демонстрировали фармакорезистентность вируса множественного характера до начала АРВТ.

Клиническая неэффективность АРВТ

У 30 (9 %) пациентов было отмечено прогрессирование ВИЧ-инфекции на фоне АРВТ, из них более половины (62,5 %) — пациенты с ИН АРВТ. 7 (23 %) пациентов с клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции умерли в результате развившегося заболевания. Варианты клинического прогрессирования представлены в табл. 3.

У большинства пациентов с клинической неэффективностью АРВТ на 1–4 году терапии развился туберкулез, при этом в 11 (61 %) случаях туберкулез была ассоциирована с ИН АРВТ. Среднее содержание CD4⁺-Т-лимфоцитов ($M \pm SD$), ассоциированное с клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции в виде туберкулеза — 277 ± 194 клеток/мкл, при этом минимальное значение показателя — 25 клеток/мкл, максимальное — 616 клеток/мкл. Среднее содержание CD4⁺, при котором возникала герпетическая инфекция — 262 ± 81 клетки/мкл (минимальное и максимальное значения признака — 174 и 375 клеток/мкл соответственно). Кандидозный эзофагит был ассоциирован со средним содержанием CD4⁺, равном 96 ± 41 клеток/мкл, волосистая лейкоплакия языка — 296 клеток/мкл, криптококкоз — 63 клетки/мкл, лимфома — 13 клеток/мкл.

Риск прогрессирования ВИЧ-инфекции при иммунологической неэффективности АРВТ выше в 6,232 раз (95 % ДИ 3,106–12,51).

За время проведения исследования умерло 13 пациентов. Среди причин смерти лидирующие позиции заняли туберкулез — 5 человек (38 %) и заболевания сердечно-сосудистой системы — 3 человека (23 %). Остальные случаи смерти были обусловлены криптококкозом, циррозом печени, онкологическим заболеванием, несчастным случаем и суицидом (по одному случаю). Половина умерших больных (7 случаев, 54 %) — «клинические прогрессоры» на фоне проводимой АРВТ. Риск смерти в группе пациентов с ИН АРВТ составил 18,6 %, в то время как в группе пациентов, ответивших на лечение, — 1,3 %. При оценке

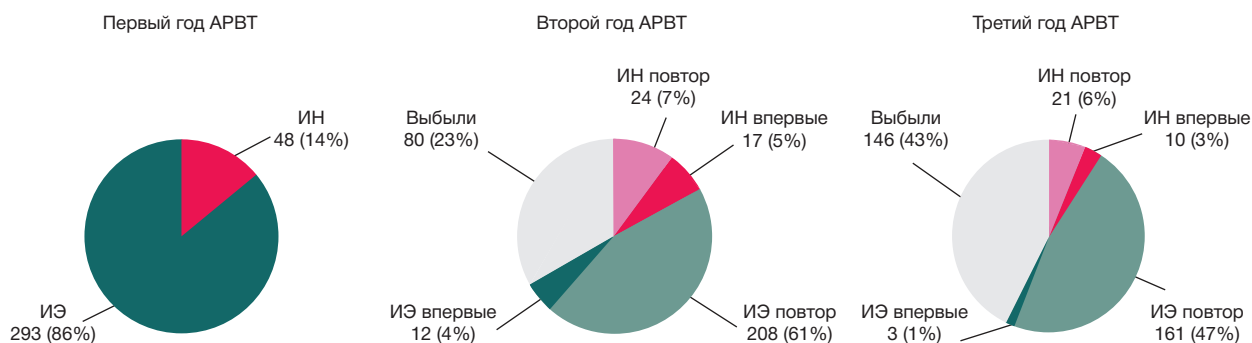


Рис. 2. Распределение пациентов по группам по типу иммунологического ответа на антиретровирусную терапию в разные сроки лечения (ИИ — иммунологическая неэффективность, ИЭ — иммунологическая эффективность)

Таблица 2. Результаты исследования на фармакорезистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам (n = 34)

Резистентность ВИЧ к АРВТ	Количество пациентов с фармакорезистентностью ВИЧ к АРВТ, чел.																		
Обнаружена	5 (15 %)																		
	НИОТ							ННИОТ				ИП							
	AZT	3TC	ABC	TDF	FTC	ddl	d4T	EFV	NVP	ETR	DLV	LPV/r	DRV	ATV	SQV	FPV	IDV	NFV	TPV
Не обнаружена	29 (85 %)																		

Примечание. АРВТ — антиретровирусная терапия; НИОТ — нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; ННИОТ — ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; ИП — ингибитор протеазы; AZT — азидотимидин; ABC — абакавир; 3TC — ламивудин; TDF — тенофовир; FTC — эмтрицитабин; ddl — диданозин; d4T — ставудин; EFV — эфавиренз; NVP — невирапин; ETR — этраверин; DLV — делавирдин; LPV/r — лопинавир, бустированный ритонавиром; DRV — дарунавир; ATV — атазанавир; SQV — саквинавир; FPV — фосампренавир; IDV — индинавир; NFV — нелфинавир; TPV — типранавир.

Таблица 3. Варианты клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции на фоне антиретровирусной терапии (АРВТ) (n = 30)

Заболевание	Случаи прогрессирования ВИЧ-инфекции в разные сроки АРВТ									
	Всего		1-й год АРВТ		2-й год АРВТ		3-й год АРВТ		4-й год АРВТ	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Туберкулез	18	60	5	17	7	23	3	10	3	10
Герпетическая инфекции	7	23	6	20	1	3	–	–	–	–
Кандидоз	3	10	3	10	–	–	–	–	–	–
Волосистая лейкоплакия языка	1	3	1	3	–	–	–	–	–	–
Криптококкоз	1	3	1	3	–	–	–	–	–	–
Лимфома	1	3	1	3	–	–	–	–	–	–
Всего	31	103	17	57	8	27	3	10	3	10

влияния иммунологической неэффективности АРВТ как фактора риска смерти пациента выявлено повышение риска смерти в 13,8 раз в группе пациентов с ИН АРВТ по сравнению с пациентами с эффективным увеличением числа CD4⁺-Т-лимфоцитов в результате терапии ($p < 0,001$; 95 % ДИ 4,359–44,07) и повышение риска смерти непосредственно от СПИД в 36,8 раза ($p < 0,001$; 95 % ДИ 4,42–307,6).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным нашего исследования, частота случаев иммунологической неэффективности АРВТ за трехлетний период в целом составила 22 %, что превышает значение аналогичного показателя в работах российских [6] и зарубежных исследователей [3]. Вместе с тем при анализе частоты случаев ИН АРВТ за один год лечения мы получили сопоставимые значения: 14, 15,7 и 15,9 % — в нашем исследовании; 11,3 % — по данным Shmagel и соавт. [6]; 15 % — по данным Moore и соавт. [3]. Точность оценки требует наблюдения за пациентами, получающими АРВТ, в течение длительного периода, т. к. ежегодно ряды тех, кто не отвечает на терапию, могут пополняться новыми пациентами.

У части пациентов с «хорошим» иммунологическим ответом в первый год терапии по каким-то причинам не восстанавливалось число CD4⁺-Т-лимфоцитов в последующие годы терапии. Возможно, это связано с особенностями схемы АРВТ [7]. Также это может быть обусловлено развитием вторичных заболеваний во второй или третий годы АРВТ, на фоне которых восстановление числа CD4⁺ существенно ухудшается [8]. Однако в нашем исследовании лишь 3 пациента из 17 с ИН АРВТ во второй год терапии имели клиническое прогрессирование ВИЧ-инфекции в эти сроки. Возможно, предложенный нами критерий иммунологической неэффективности терапии для первого

года должен быть иным, т. е. за признак эффективности лечения в этот период следует принимать более выраженный иммунный ответ, чем увеличение числа CD4⁺ на 50 клеток/год [9, 10]. Результаты анализа увеличения числа CD4⁺ за год терапии указывают на то, что в первый год прирост на уровне более 100 клеток/мкл укрепляет иммунологический «успех» терапии, на уровне менее 50 клеток/мкл — обуславливает в большинстве случаев (но не всегда) последующую неэффективность восстановления числа Т-лимфоцитов CD4⁺, на уровне 100 клеток/мкл — может считаться пограничным, неясным в плане прогноза развития иммунологической эффективности АРВТ.

Напомним, что отсутствие случаев вирусологической неэффективности АРВТ в первый год терапии связано с отбором пациентов в исследование: вирусологическая эффективность лечения как минимум в течение первого года являлась критерием включения. Вирусологическая эффективность АРВТ во второй и третий годы терапии составила 92,7 %, что совпадает с данными зарубежных авторов за сходный период наблюдения [11]. Так же, как и в других исследованиях, в большинстве случаев ИН АРВТ была вызвана нарушением режима приема препаратов (80 % случаев — в нашем исследовании, 56 % — в исследовании Klein и соавт. [12]). Только у 8 % (в нашем исследовании) и 9 % пациентов [12] была обнаружена резистентность вируса к препаратам. Исходная фармакорезистентность ВИЧ была обнаружена у 5 участников исследования из 34 обследованных по этому показателю. Это наблюдение обосновывает необходимость обследования на устойчивость вируса к препаратам до начала АРВТ, по крайней мере, пациентов, уже получавших вирусологически неэффективную антиретровирусную терапию, а также инфицированных от партнера с фармакорезистентностью ВИЧ, с целью подбора оптимального режима лечения.

Доля «клинических прогрессоров» на фоне АРВТ оказалась довольно высокой (9 %). У большинства пациентов

на 1–4 году терапии развился туберкулез, в 61 % всех случаев — у пациентов с ИИ АРВТ. Мы полагаем, что туберкулез может оказывать неблагоприятное влияние на развитие ИИ АРВТ, потому как треть (36,5 %) участников исследования, иммунная система которых не ответила на АРВТ, были больны туберкулезом, развившимся либо до начала АРВТ (22 % пациентов с ИИ АРВТ), либо в процессе АРВТ (15 % пациентов с ИИ АРВТ), тогда как частота случаев туберкулеза среди пациентов с иммунологической эффективностью АРВТ составила 12 % ($p < 0,001$). Другие варианты клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции в основном возникали в первый год АРВТ. Вероятно, это связано с неблагоприятной эпидемической обстановкой по туберкулезу в России и пороговой величиной содержания CD4⁺-Т-лимфоцитов, при которой возникают оппортунистические инфекции. С одной стороны, развитие новых вторичных заболеваний на фоне повышения количества CD4⁺ нежелательно, т. к. ассоциировано с повышенным риском смерти и дополнительными затратами на лечение. С другой стороны, это свидетельствует о том, что иммунная система на фоне АРВТ восстанавливается. Среднее содержание CD4⁺-Т-лимфоцитов, ассоциированное с клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции в виде туберкулеза, — 277 ± 194 клеток/мкл. Исходя из этого, чтобы избежать клинического прогрессирования, необходимо раньше начинать АРВТ (при содержании CD4⁺ > 350 клеток/мкл) и заниматься профилактикой вторичных заболеваний (в особенности туберкулеза).

Что касается риска клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции при иммунологической неэффективности АРВТ, полученное нами значение (увеличение риска в 6,232 раза; 95 % ДИ 3,106–12,51) является промежуточным по сравнению со значениями, рассчитанными другими исследователями [2, 3].

ВЫВОДЫ

В нашем исследовании частота случаев иммунологической неэффективности АРВТ составила 14,0–15,9 % при расчете показателя для одного года терапии и 22 % — для

трехлетнего периода. Из 195 человек, прошедших все исследование, у 12 пациентов (6 %) наблюдали ИИ АРВТ во все годы терапии. Отмечено, что число случаев ИИ АРВТ умеренно возрастает от первого года лечения к третьему и в значительной степени определяется количеством пациентов с ИИ АРВТ после первого года лечения. Для последующего адекватного роста содержания Т-лимфоцитов CD4⁺ необходимо увеличение их числа в первый год терапии более чем на 100 клеток/мкл. Этот уровень может использоваться на практике как критерий иммунологической эффективности АРВТ для своевременной коррекции лечения.

Вирусологическая эффективность АРВТ за два года составила 92,7 %, при этом неэффективное подавление вирусной нагрузки, связанное с низкой приверженностью пациентов к лечению, отметили у 6 % участников исследования, а с фармакорезистентностью вируса к антиретровирусным препаратам — у 0,6 %. Таким образом, качественная работа по формированию приверженности к лечению перед началом АРВТ может существенно повысить вирусологическую эффективность лечения. Выявленная исходная фармакорезистентность вируса (15%) была ассоциирована с опытом вирусологически неэффективной терапии или заражением от партнера с фармакорезистентностью вируса, что диктует необходимость обследования этой категории пациентов на резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам до начала АРВТ.

Клиническая эффективность АРВТ составила 91 %. Она в значительной степени определяется долей пациентов с ИИ АРВТ. Туберкулез являлся вариантом клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции в 61 % случаев. Он ассоциирован с широким разбросом значений содержания CD4⁺-Т-лимфоцитов (25–616 клеток/мкл), что указывает на необходимость более раннего начала АРВТ (при содержании CD4⁺ на уровне > 350 клеток/мкл) и профилактики вторичных заболеваний.

ИИ АРВТ является фактором риска прогрессирования ВИЧ-инфекции и смерти на фоне АРВТ. Это подтверждает необходимость своевременного распознавания феномена иммунологической неэффективности терапии для коррекции лечения.

Литература

- Grabar S, Le Moing V, Goujard C, Lepout C, Kazatchkine MD, Costagliola D, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2000 Sep 19; 133 (6): 401–10.
- Piketty C, Weiss L, Thomas F, Mohamed AS, Belec L, Kazatchkine MD. Long-term clinical outcome of human immunodeficiency virus-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. *J Infect Dis.* 2001 May 1; 183 (9): 1328–35.
- Moore DM, Hogg RS, Yip B, Wood E, Tyndall M, Braitstein P, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Nov 1; 40 (3): 288–93.
- Gilson RJ, Man SL, Copas A, Rider A, Forsyth S, Hill T, et al. Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *HIV Med.* 2010 Feb; 11 (2): 152–60.
- Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version 3.01 [software], updated 2013 Apr 06 [cited 2017 Feb 03]. Available from: http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm.
- Shmagel K, Shmagel N. Restoration of the number of CD4+ lymphocytes on different antiretroviral medicines and HAART regimens [abstract]. *Proceedings of the 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2011 July 17–20; Rome, Italy.* CDB331.
- Huttner AC, Kaufmann GR, Battegay M, Weber R, Opravil M. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs CD4 cell count recovery but not clinical efficacy. *AIDS.* 2007 May 11; 21 (8): 939–46.
- Merlini E, Bai F, Bellistri GM, Tincati C, d'Arminio Monforte A, Marchetti G. Evidence for Polymicrobial Flora Translocating in Peripheral Blood of HIV-Infected Patients with Poor Immune Response to Antiretroviral Therapy. *PLoS One.* 2011 Apr 11; 6 (4): e18580.
- Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, Perrin L, Opravil M, Vernazza P, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cell/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2005 Aug 1; 41 (3): 361–72.
- Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, Rodriguez B, Hecht FM,

Kitahata M, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 15; 48 (6): 787–94.

11. Singini I, Campbell TB, Smeaton LM, Kumarasamy N, La Rosa A, Taejareonkul S, et al. Predictors of late virologic failure after initial successful suppression of HIV replication on efavirenz-based

antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2016 Jul 29; 17 (5): 173–80.

12. Klein A, Vogel M, Schwarze-Zander C, Rockstroh J, Wasmuth J-C. Why not below the limit of detection? An analysis of the Bonn HIV cohort [abstract]. *Proceedings of the EACS — 12th European AIDS Conference*; 2009 Nov 11–14; Cologne, Germany. PE7.4/4.

References

1. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, Leport C, Kazatchkine MD, Costagliola D, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*. 2000 Sep 19; 133 (6): 401–10.
2. Piketty C, Weiss L, Thomas F, Mohamed AS, Belec L, Kazatchkine MD. Long-term clinical outcome of human immunodeficiency virus-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. *J Infect Dis*. 2001 May 1; 183 (9): 1328–35.
3. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Wood E, Tyndall M, Braitstein P, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Nov 1; 40 (3): 288–93.
4. Gilson RJ, Man SL, Copas A, Rider A, Forsyth S, Hill T, et al. Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *HIV Med*. 2010 Feb; 11 (2): 152–60.
5. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version 3.01 [software], updated 2013 Apr 06 [cited 2017 Feb 03]. Available from: http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm.
6. Shmagel K, Shmagel N. Restoration of the number of CD4+ lymphocytes on different antiretroviral medicines and HAART regimens [abstract]. *Proceedings of the 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention*; 2011 July 17–20; Rome, Italy. CDB331.
7. Huttner AC, Kaufmann GR, Battegay M, Weber R, Opravil M. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs CD4 cell count recovery but not clinical efficacy. *AIDS*. 2007 May 11; 21 (8): 939–46.
8. Merlini E, Bai F, Bellistri GM, Tincati C, d'Arminio Monforte A, Marchetti G. Evidence for Polymicrobial Flora Translocating in Peripheral Blood of HIV-Infected Patients with Poor Immune Response to Antiretroviral Therapy. *PLoS One*. 2011 Apr 11; 6 (4): e18580.
9. Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, Perrin L, Opravil M, Vernazza P, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevans of CD4 T cell recovery to <500 cell/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005 Aug 1; 41 (3): 361–72.
10. Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, Rodriguez B, Hecht FM, Kitahata M, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 15; 48 (6): 787–94.
11. Singini I, Campbell TB, Smeaton LM, Kumarasamy N, La Rosa A, Taejareonkul S, et al. Predictors of late virologic failure after initial successful suppression of HIV replication on efavirenz-based antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2016 Jul 29; 17 (5): 173–80.
12. Klein A, Vogel M, Schwarze-Zander C, Rockstroh J, Wasmuth J-C. Why not below the limit of detection? An analysis of the Bonn HIV cohort [abstract]. *Proceedings of the EACS — 12th European AIDS Conference*; 2009 Nov 11–14; Cologne, Germany. PE7.4/4.